



## **Preparat Anti Jamur Dalam Pencegahan Mukositis Oral Akibat Efek Samping Radioterapi pada Pasien Keganasan Kepala Leher**

Henny Kartikawati \*

### **ABSTRACT**

*Effect of anti fungal preparations as oral mucositis prevention from radiotherapy side effects in nasopharyngeal carcinoma patients*

**Background:** Oral mucositis may lessened food intake and delays the radiation schedule in patients with nasopharyngeal carcinoma. Antifungal treatment fluconazole is known to be effective for treating fungal infections of mucous membrane and systemic infections caused by *Candida* sp. Itraconazole is also effective in treating fungal infections of mucous membrane or systemic infections. This study proves the effectiveness of fluconazole and itraconazole in the prevention of moderate to severe mucositis.

**Methods:** An experimental study design with pre and post test randomized-control trial. Group A1 received fluconazole as prophylactic treatment, group A2 received itraconazole as prophylactic treatment. Group B was as control or non-prophylaxis. The treatment was given from day 11 to day 26 of radiotherapy (for 3 weeks). The outcome of this study was the incidence of moderate to severe mucositis and the findings of *Candida* Sp. on moderate to severe mucositis using KOH examination.

**Results:** Moderate to severe mucositis was found in 6 cases in the control group (75%), markedly more than the prophylactic fluconazole group with only 2 cases (25%). The incidence of moderate to severe mucositis was also fewer in the itraconazole group, with only 8 cases (36.36%) compared to control group with 15 cases (68.18%). Examination using KOH showed positive fungal infection was greater in the control group compared to fluconazole and itraconazole groups.

**Conclusion:** Fluconazole and itraconazole are useful in preventing the occurrence of moderate to severe mucositis as the side effects of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients, with relative risk reduction (RRR) of 40% for fluconazole and 45.8% of itraconazole.

**Keywords:** Fluconazole, itraconazole, mucositis, radiotherapy

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Mukositis oral dapat menurunkan intake makanan dan tertundanya jadwal radiasi pada pasien keganasan kepala leher. Fluconazole adalah obat anti jamur yang efektif untuk mengobati infeksi jamur pada mukosa dan infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Candida* sp. Itraconazole juga efektif untuk menangani infeksi jamur pada mukosa atau sistemik. Penelitian ini membuktikan efektivitas fluconazole dan itraconazole dalam pencegahan mukositis sedang-berat.

**Metode:** Studi eksperimental dengan desain pre and post test randomized control trial. Kelompok A1 mendapat fluconazole, kelompok A2 menerima itraconazole sebagai perlakuan profilaksis. Kelompok B adalah kontrol atau non profilaksis. Perlakuan diberikan hari ke-11 sampai -26 radioterapi (3 minggu). Outcome penelitian ini berupa jumlah kejadian mukositis sedang-berat dan ditemukannya *Candida* Sp pada mukositis sedang-berat dengan pemeriksaan KOH.

**Hasil:** Mukositis sedang-berat didapat 6 kasus kontrol (75%), jauh lebih banyak dibanding profilaksis fluconazole (2 kasus/25%). Kelompok itraconazole 8 kasus (36,36%) kejadian mukositis sedang-berat, lebih sedikit dibanding kontrol (15 kasus/68,18%). Penilaian KOH positif jamur lebih banyak pada kelompok kontrol dibanding fluconazole dan itraconazole.

**Simpulan:** Fluconazole dan itraconazole bermanfaat untuk mencegah kejadian mukositis sedang-berat akibat efek samping radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring, dengan nilai RRR (relative risk reduction) 40% pada fluconazole dan 45,8% pada itraconazole.

---

\* Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 16 Semarang

## PENDAHULUAN

Radioterapi pada keganasan kepala leher seringkali berefek samping mukositis oral, sehingga berakibat penurunan *intake* makanan dan tertundanya jadwal radiasi.<sup>1,2</sup> Inflamasi dan sitotoksitas mukosa oral merupakan proses patologik dasar munculnya mukositis akibat radioterapi dan atau kemoterapi. Pada penelitian Koc dinyatakan bahwa 59% penyebab mukositis oral pada pasien kanker kepala leher yang mendapat radioterapi adalah *Candida albicans*.<sup>3</sup> Mukositis oral terjadi pada 100% pasien yang mendapat kemoterapi dosis tinggi dan transplantasi sel *stem* hematopoetik, 80% pasien keganasan kepala dan leher yang menerima radioterapi dan 50% pasien keganasan kepala leher yang menerima kemoterapi saja. Pada mukositis oral dilaporkan 11% dari pasien memerlukan penundaan radioterapi akibat mukositisnya.<sup>4</sup>

*Fluconazole* adalah suatu *azole* anti fungal baru yang efektif untuk penanganan infeksi mukosa topikal dan sistemik, yang yang disebabkan oleh *Candida* atau jamur lain. *Fluconazole* aman untuk penderita AIDS dan kanker yang mengalami immunosupresi, karena toksisitas yang rendah terhadap hepar dan tidak menimbulkan depresi sumsum tulang.<sup>2</sup> *Fluconazole* terabsorpsi cepat melalui gastrointestinal cepat, dan hampir seluruhnya terserap. Dosis *fluconazole* 50-400 mg/hari terdistribusi luas ke jaringan dan cairan tubuh (saliva, sputum, kuku, sekret vagina), dimana konsentrasinya nyaris menyamai konsentrasi dalam plasma, dan diekskresi melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi pada plasma manusia dewasa dengan fungsi ginjal yang baik sekitar 30 jam.<sup>1</sup> Harga *fluconazole* yang mahal dan belum didapatkan produk generiknya di Indonesia merupakan salah satu kendala, di samping keuntungan yang dimilikinya.

*Itraconazole* juga efektif menangani infeksi jamur pada mukosa atau sistemik, bahkan merupakan *second line therapy* bila terjadi resistensi terhadap *fluconazole*, karena *itraconazole* memiliki *spectrum* lebih luas.<sup>1</sup> Di Indonesia *itraconazole* mudah didapat dengan harga lebih terjangkau dibanding *fluconazole*.

Efek langsung sitotoksik terhadap epitel, respon inflamasi lokal dan invasi mikroflora oral akibat radioterapi, menimbulkan hiposalivasi yang bisa

mempengaruhi fungsi proteksi mukosa mulut, sehingga bisa terjadi peningkatan kolonisasi *Candida* pada mulut dan faring.<sup>3,5</sup>

Penelitian ini membuktikan potensi *fluconazole* dan *itraconazole* dalam mengurangi kejadian mukositis, meringankan derajat mukositis dan mengetahui keterlibatan infeksi *Candida* pada kejadian mukositis sebagai efek samping radioterapi.

## METODE

Penelitian eksperimental *pre and post test randomized control trial* dilakukan secara *double blind*, dengan membagi kapsul berisi *fluconazole*, *itraconazole* dan plasebo. Sampel kasus memenuhi kriteria inklusi, yaitu keganasan kepala leher (kanker nasofaring, kanker laring) berusia 14-70 tahun yang menjalani radioterapi, dosis total radiasi 6.000 cGy, skala Karnofsky 70, belum menderita mukositis, tidak menderita penyakit sistemik lain dan oral hygiene baik. Penelitian dilaksanakan 2 tahap; tahap pertama *fluconazole* sebagai kelompok perlakuan, perlakuan tahap kedua memakai *itraconazole*. Kedua kelompok intervensi tersebut dibandingkan dengan kelompok B (kontrol). Semua sampel menjalani radioterapi dengan dosis total 6.000 cGy, pengukuran variabel dependen dilakukan pada permulaan intervensi (3.000 cGy) dan 5.000 cGy (akhir minggu ke-5).

Kelompok *fluconazole* (50 mg/oral per hari) diberikan selama 2 minggu. *Outcome* yang dinilai adalah keluhan nyeri orofaringeal, kejadian mukositis sedang-berat, ditemukannya *Candida* hasil pemeriksaan KOH. Sedangkan kelompok *itraconazole* (dosis 100 mg/oral per hari) diberikan pada hari ke-11 sampai hari ke-26 radioterapi (total 3 minggu). Evaluasi mingguan dilakukan untuk evaluasi *onset* mukositis sedang-berat, dan segera diberikan terapi bila terjadi mukositis berat. Jumlah kejadian mukositis sedang-berat dan kejadian mukositis akibat jamur dibuktikan dengan pemeriksaan KOH dan koloni jamur dengan *soboroud agar*. Evaluasi anamnesis dan pemeriksaan fisik berdasar kriteria WHO (1997). Penilaian mukositis berat apabila didapat eritema, ulserasi dan atau *pseudomembran*, dengan kriteria derajat mukositis secara klinis yang ditetapkan oleh WHO seperti pada Tabel 1.<sup>1</sup>

Tabel 1. Derajat mukositis menurut WHO<sup>2</sup>

Side Effect	Grade 0 (none)	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)	Grade 4 (Life threatening)
Oral mucositis (Stomatitis)	None	Oral soreness erythema	Oral erythema, ulcers, can eat solids	Oral Ulcers, requires liquid diet only	Oral alimentation not possible

Pemeriksaan KOH dilakukan hanya pada mukositis berat untuk mendapat spesimen *swab* mukosa oral yang cukup, sedangkan pada mukositis nonulserasi tidak dilakukan. Hasil *Candida* positif bila ditemukan spora bulat atau lonjong (*blastospore*), kadang ada yang menonjol di dinding spora (*budding blastospores*), dan dapat juga terlihat *pseudohifa*.<sup>6</sup> Kedua tahap penelitian ini dilakukan secara terpisah yaitu pada Agustus-Desember 2006 (tahap pertama) dengan 8 kasus kelompok *fluconazole* dan 8 kasus kontrol. Tahap kedua (Februari-September 2008) terdapat 22 kasus kelompok *itraconazole* dan 22 kasus kontrol. Semua tahap penelitian telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Analisis statistik menggunakan uji *Pearson/Chi-square*

dilanjutkan *Fischer exact test* dan *Mann-Whitney* untuk uji nonparametriknya.

## HASIL

### Penelitian tahap pertama (kelompok profilaksis *fluconazole*)

Total sampel pada tahap ini sebanyak 16 kasus, dengan karakteristik sampel seperti Tabel 2.

Kejadian mukositis sedang-berat pada kelompok non profilaksis jauh lebih banyak dibanding kelompok profilaksis dengan uji *fischer's exact* ( $p=0,049$ ), atau *fluconazole* mampu menekan mukositis berat secara signifikan (Tabel 3).

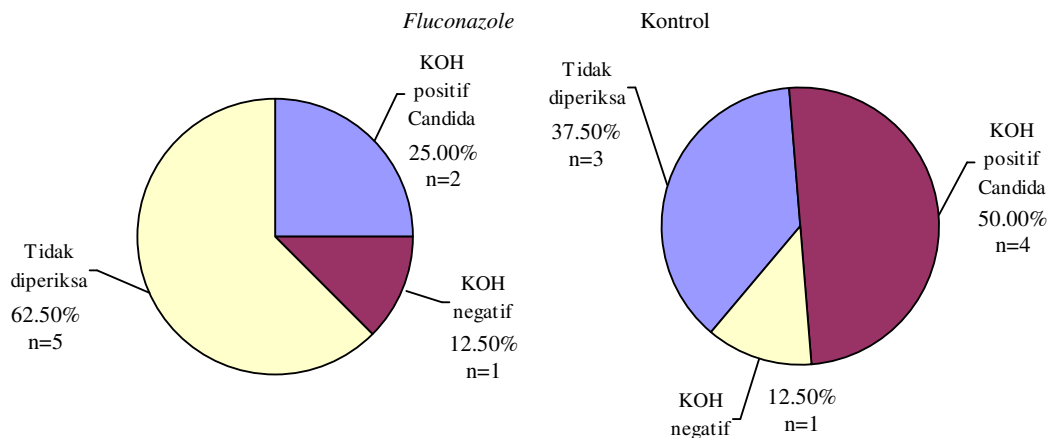
Tabel 2. Karakteristik sampel profilaksis *fluconazole*

Karakteristik	Total	Grup A ( <i>Fluconazole</i> profilaksis)	Grup B (Non profilaksis/kontrol)
Total sampel	16	8	8
Terevaluasi	16	8	8
Laki-laki	9	4	5
Perempuan	7	4	3
Kasus: kanker nasofaring	16	7	7
Kasus: kanker laring		1	1
Median umur		49,5 tahun	47 tahun
Mucositis sedang-berat		1	6
KOH positif <i>Candida</i>		2	4

Tabel 3. Kejadian mukositis sedang-berat pada kelompok *fluconazole* dan kontrol

Mukositis	<i>Fluconazole</i> (n=8)	Kontrol (n=8)	<i>p</i>
Ringan	6 (75%)	2 (25%)	0,049
Sedang-berat	2 (25%)	6 (75%)	

*Fischer's exact* ( $p<0,05$ , signifikan)



Gambar 1. Perbandingan identifikasi KOH pada kelompok *fluconazole* dan kontrol

Identifikasi KOH positif *Candida* dari kelompok non profilaksis lebih banyak dibanding profilaksis. Analisis mukositis *Candida* pada kedua kelompok menggunakan uji beda *Fischer's exact* didapatkan  $p=0,157$ . Jumlah mukositis kandida tidak berbeda bermakna antara kelompok non profilaksis dengan kelompok profilaksis (Gambar 1).

#### Penelitian tahap kedua (kelompok profilaksis *itraconazole*)

Total sampel sebanyak 45 kasus, dimana 1 kasus *dropout* akibat putus radioterapi. Sebanyak 22 kasus diberi perlakuan *itraconazole*, sedangkan 22 kasus lainnya sebagai kontrol. Karakteristik sampel sesuai

Tabel 4.

Kejadian mukositis sedang-berat pada kelompok non profilaksis jauh lebih banyak dibanding kelompok profilaksis dengan uji *Chi square* ( $p=0,035$ ), atau *itraconazole* mampu menekan mukositis berat secara signifikan (Tabel 5).

Hasil pemeriksaan KOH dinyatakan positif bila ditemukan *spora*, *blastospora*, *hifa* dan atau *pesudohifa*. Pada kelompok *itraconazole* mukositis terinfeksi jamur lebih sedikit kejadiannya dibanding kontrol dan dengan uji *Chi square* berbeda bermakna.

Dari seluruh kejadian mukositis sedang-berat, 17 kasus (77,27%) merupakan mukositis terinfeksi jamur.

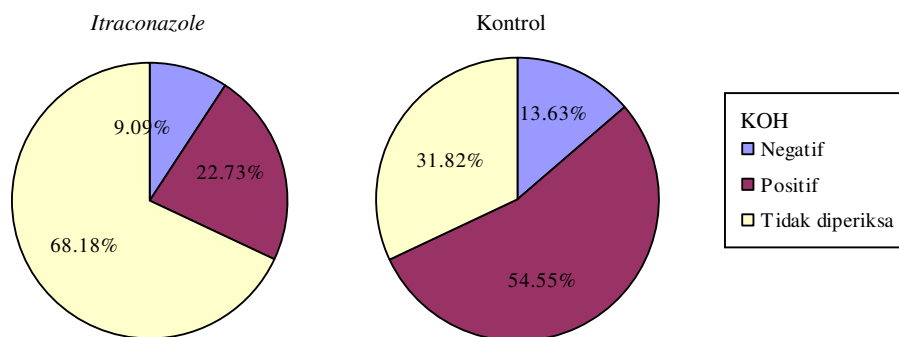
Tabel 4. Karakteristik sampel profilaksis *itraconazole*

Karakteristik	Total	Grup A (Profilaksis <i>itraconazole</i> )	Grup B (Kontrol)
Total sampel	45	23	22
Terevaluasi	44	22	22
Jenis kelamin			
Laki-laki	26	16	10
Perempuan	18	6	12
Kasus			
Kanker nasofaring	44	22	22
Median umur		42 tahun	43 tahun
Terapi :			
Hanya radioterapi		10	11
Kemoradioterapi		12	11
Mukositis sedang berat		8	15
KOH positif <i>Candida</i>		2	4

Tabel 5. Kejadian mukositis sedang-berat kelompok *itraconazole* dan kontrol

Mukositis	<i>Itraconazole</i> (n=22)	Kontrol (n=22)	<i>p</i>
Ringan	14 (63,64%)	7 (31,82%)	0,035
Sedang-berat	8 (36,36%)	15 (68,18%)	

*Chi square* ( $p<0,05$ , signifikan)



Gambar 2. Identifikasi KOH pada kelompok *itraconazole* dan kontrol

## BAHASAN

Mukositis berat pada radioterapi disebabkan kerusakan epitel akibat inflamasi atau sitotoksitas radiasi, yang bisa merupakan *locus minoris* masuknya bakteri, virus dan jamur. Superinfeksi yang disebabkan *Candida* akan memperluas ulserasi dan menyebabkan mukositis menjadi lebih berat. Intervensi penelitian ini mulai diberikan pada akhir minggu ke-3 karena pada banyak penelitian dinyatakan bahwa mukositis baru terjadi setelah hari ke-14 sampai 22 paska radiasi.<sup>1</sup>

Hasil studi ini mirip dengan penelitian Mac Farlene yang mendapatkan bahwa penyebab utama mukositis oral adalah *Candida albicans*.<sup>2</sup> Selama radioterapi, kolonisasi *Candida* meningkat, sehingga berakibat munculnya mukositis (Gambar 3). Hasil tidak berbeda bermakna pada pemberian *fluconazole* sebagai anti fungi menunjukkan bahwa respon terapi hanya terjadi pada mukositis jamur. Mukositis terkait radioterapi secara patofisiologi diakibatkan efek radiasi langsung, berupa inflamasi, efek sitotoksik dan didukung pertumbuhan berlebihan dari mikroorganisme flora normal.<sup>8</sup>



Gambar 3. Mukositis oral akibat induksi radioterapi

Epstein melaporkan bahwa rerata gejala klinis mukositis *Candida* muncul pada 33,3%, sedang pada penelitian ini 50% muncul rasa nyeri pada oral dan atau faring. Frekuensi gejala klinis mukositis dari grup *fluconazole* (37,5%) lebih tinggi dibanding penelitian Epstein (8,7%). Hal ini dimungkinkan karena *oral hygiene* pasien di Indonesia tidak sebaik di negara Eropa.<sup>9</sup>

Mucke melaporkan bahwa dari 40% kejadian yang menunjukkan mukositis *Candida* 14% memerlukan interupsi radioterapi. Pada grup *fluconazole* (100 mg/hari) penelitian Mucke tidak satupun yang menderita mukositis *Candida*, sehingga tidak perlu interupsi radioterapi.<sup>10</sup> Gava menggunakan *fluconazole* 50 mg/hari sebagai profilaksis pada radioterapi pasien kepala leher. Penelitiannya menunjukkan 2,5%

mukositis jamur pada grup profilaksis dan 63% pada grup non profilaksis.<sup>2</sup> Dibanding penelitian Mucke dan Gava, jumlah kejadian mukositis jamur pada penelitian ini masih lebih tinggi. Kemungkinan hal ini juga disebabkan *oral hygiene* pasien di Indonesia tidak sebaik di negara Eropa.

Pada penelitian Martin, perbaikan klinis yang didapat dari *fluconazole* adalah 74%, sedangkan *itraconazole* 62% ( $p=0,04$ ). Penilaian terhadap masih terdapatnya jamur setelah profilaksis *fluconazole* 20% dan *itraconazole* 32% ( $p=0,03$ ). Dari penelitian tampak bahwa *fluconazole* memiliki kemampuan perbaikan klinis lebih tinggi dibanding *itraconazole*, namun demikian keduanya tidak dapat memberi efek eradikasi jamur sampai 100%.<sup>11</sup>

Analisis *relative risk reduction (RRR)* pemberian *fluconazole* sebagai anti jamur dalam mencegah kejadian mukositis sedang-berat adalah 40%, sedangkan *RRR itraconazole* dalam mencegah kejadian mukositis sedang-berat sebesar 45,8%.

## SIMPULAN

Sebagian besar mukositis sedang-berat pada pasien karsinoma nasofaring yang mendapatkan radioterapi disertai infeksi jamur. Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya, yaitu bahwa profilaksis anti jamur mampu menurunkan kejadian mukositis. Kejadian mukositis sedang-berat pada penderita karsinoma nasofaring akibat efek samping radioterapi yang diberi profilaksis *fluconazole* dan *itraconazole* lebih sedikit dibandingkan kontrol.

## Ucapan terima kasih

Peneliti mengucapkan terimakasih atas dukungan pendanaan penelitian lewat Dik rutin 2006, serta atas bimbingan dari dr. Slamet Suyitno, SpTHT-KL(K), Prof. Dr. Suprihati, MSc, SpTHT-KL(K) dan dr. Subakir, SpKK(K).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Martin MV. The use of *fluconazole* and *itraconazole* in the treatment of *candida albicans* infections: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44:429-37.
2. Köstler WJ, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Cancer J Clin* 2001; 51:290-315.
3. Koc M, Aktas E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Japan Journal on Clinical Oncology* 2003; 33(2): 57-60.
4. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and

- associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy Oncology* 2003; 66:253-62.
5. Prichard C. Complications of radiotherapy conference held at Baylor College of Medicine in Houston, Texas. *Grand Rounds Archive* 2005; 5-12.
  6. Suyoso S. Kandidiasis mukosa. Dalam: dermatomikosis superfisialis pedoman untuk dokter dan mahasiswa kedokteran. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 2001: 75-86
  7. MacFarlane TW, Samaranayake LP. Fungal infections in: *Clinical oral microbiology*. MacFarlane, TW (editor). London 1989:122-39.
  8. Epstein JB. Infection prevention in bone marrow transplantation and radiation patients. *Monogr Natl Cancer Inst* 1990;9:73-85.
  9. Mucke R, Kaben U, Libera T, Knauerhase H, Ziegler PG, Hamann D. Use of *fluconazole* as antimycotic prophylaxis in radiotherapy of patients with head and neck tumors. *Mycoses* 1997;40(Suppl 1):53-5.
  10. Martin MV. The use of *fluconazole* and *itraconazole* in the treatment of *candida albicans* infections: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44:429-37.